Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 17 • numéro 3 • juillet 2007

www.santecanada.gc.ca/bcei

Dans ce numéro

Benadryl Total : incident médicamenteux et accident vasculaire cérébral 1
Rosiglitazone et hypertrophie de la parotide : mise à jour 2
Déclaration d'effets indésirables : modules éducatifs 2
Présentation de cas : Noréthindrone et diminution de la lactation 3
Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada ou avec un bureau régional de surveillance des EI

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789

Le formulaire de déclaration en ligne est disponible à :

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/index_f.html

Benadryl Total : incident médicamenteux et accident vasculaire cérébral

En octobre 2006, Santé Canada a reçu une déclaration d'effet indésirable soupçonné d'impliquer un incident médicamenteux relié à l'étiquetage et à l'emballage d'un produit.

Une femme de 64 ans a consulté son médecin de famille après avoir eu une réaction allergique. On lui a donné de l'épinéphrine (0,3 mg par voie sous-cutanée) et on lui a recommandé de prendre du Benadryl (diphenhydramine) 3 fois par jour pendant 3 jours. La patiente a acheté par inadvertance du Benadryl Total (diphenhydramine, pseudoéphédrine et acétaminophène). Elle ne savait pas que ce produit contenait de la pseudoéphédrine et de l'acétaminophène. Après 2 jours d'utilisation, la patiente a été victime d'un accident vasculaire cérébral qui a affecté sa vision et son élocution. Aucun facteur de risque d'accident vasculaire cérébral, autre que l'âge et l'usage de la pseudoéphédrine, n'a été signalé.

Les produits de santé qui ont des noms à consonance semblable et des emballages ou étiquetages à présentation semblable peuvent causer de la confusion, à la fois chez les consommateurs et chez les professionnels de la santé, et contribuer au choix d'un mauvais produit (Fig. 1). De telles erreurs peuvent causer un tort sérieux aux patients[1,2]. On rappelle aux professionnels de la santé que les élargissements de gammes de produits peuvent parfois occasionner de la confusion chez leurs patients au moment de choisir le produit prévu. Les patients sont encouragés à toujours lire attentivement l'étiquette du produit et à consulter leur pharmacien lorsqu'ils choisissent des produits pour des soins auto-administrés.

Michel Trottier, BScPhm, RPEBC, RPh, Santé Canada

Références

1. Cohen MR. The role of drug packaging and labelling in medication errors. Dans : Cohen MR, éditeur. *Medication errors*. Washington (DC) : American Pharmaceutical Association; 1999. p. 13.1.
2. Kenagy JW, Stein GC. Naming, labelling and packaging of pharmaceuticals. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(21):2033-41.

Fig. 1 : Emballages de Benadryl (à gauche) et de Benadryl Total (à droite).

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, inscrivez-vous à la liste ***MedEffet***. ***Rendez-vous*** à l'adresse ***www.santecanada.gc.ca/medeffet***

Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits de santé commercialisés

Rosiglitazone et hypertrophie de la parotide : mise à jour

La rosiglitazone (Avandia), une thiazolidinedione, est un sensibilisateur de l'insuline indiqué, en monothérapie ou en association avec la metformine ou une sulfonylurée, chez les patients dont le diabète de type 2 est mal contrôlé par l'alimentation et l'exercice seulement[1]. Dans le numéro de janvier 2006 du *Bulletin canadien des effets indésirables*, on a signalé que Santé Canada avait reçu 5 déclarations canadiennes d'hypertrophie de la parotide soupçonnée d'être associée à l'utilisation de la rosiglitazone[2]. Au 31 décembre 2006, une nouvelle déclaration canadienne avait été reçue. Les 6 cas concernaient des patients qui ont eu une hypertrophie visible d'une ou des 2 parotides pendant qu'ils prenaient le médicament. Dans 4 cas, l'effet indésirable s'est atténué ou résorbé lorsque la thérapie à la rosiglitazone a été cessée. Dans les 2 autres cas, cette information n'a pas été fournie.

Les parotides sont les plus volumineuses des glandes salivaires et sont situées dans le tissu sous-cutané du visage, au-dessus de l'aspect postérieur de la branche montante de chaque mandibule. La grosseur des parotides varie considérablement chez les sujets en bonne santé[3], mais à l'examen clinique elles ne sont pas visibles et ne sont pas aisément palpables. L'hypertrophie non sensible de la parotide a été associée à un certain nombre de troubles médicaux (p. ex., diabète sucré, obésité et hyperlipidémie) et des médicaments (p. ex., iodures, phénylbutazone et propylthiouracil)[4-6].

La rosiglitazone est un agoniste hautement sélectif et puissant du récepteur gamma activé de la prolifération des peroxisomes (PPARγ)[7]. Même si la rosiglitazone semble avoir certains effets non médiés par les PPARγ, la fixation de la rosiglitazone au PPARγ semble constituer un élément important de son mécanisme d'action[8]. De plus, les gènes sensibles au PPARγ participent à la régulation du métabolisme des acides gras et à la maturation des préadipocytes, surtout ceux d'origine sous-cutanée[9]. Bien que les PPARγ participent aussi à diverses fonctions dans les parotides[9-11], l'activité de la rosiglitazone dans les parotides n'est pas entièrement élucidée. Des études plus poussées s'imposent pour confirmer si le médicament cause une hypertrophie notable des parotides en agissant directement sur le tissu des parotides par son activité agoniste sur les PPARγ, ou indirectement en induisant la prise de poids ou l'élévation des concentrations de lipides dans le sérum, ou encore par un autre mécanisme.

L'hypertrophie de la parotide peut être attribuable au diabète seulement et pourrait devenir cliniquement évidente pendant un traitement à la rosiglitazone. Lorsqu'un patient diabétique qui prend de la rosiglitazone a une hypertrophie non sensible de la parotide, le médicament pourrait être considéré comme une cause possible.

Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler tout cas d'hypertrophie de la parotide chez les patients qui prennent de la rosiglitazone.

Bruce Eveleigh, MD, Santé Canada

Références

1. *Avandia (rosiglitazone)* [monographie du produit]. Mississauga (ON) : GlaxoSmithKline Inc. ; 2006.
2. Santé Canada. Rosiglitazone (Avandia) : lien soupçonné avec l'hypertrophie de la parotide. *Bull Can EI* 2006;16(1):3.
3. Medbery R, Yousem DM, Needham ME, et al. Variation in parotid gland size, configuration, and anatomic relations. *Radiother Oncol* 2000;54(1):87-9.
4. Daniels TE. Diseases of the mouth and salivary glands. Dans : Goldman L, Ausiello D, éditeurs. *Cecil textbook of medicine*, 22e édition. Philadelphie : Saunders; 2004. p. 2426-32.
5. Russotto SB. Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;52(6):594-8.
6. Gill G. Metabolic and endocrine influences on the salivary glands. *Otolaryngol Clin North Am* 1977;10(2):363-9.
7. Infectious diseases, Mumps. Dans : Porter RS, Kaplan JL, éditeurs. *The Merck manual online*. Disponible à : www.merck.com/mmpe/index.html (consulté le 18 avril 2007).
8. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone : a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002;62(12):1805-37.
9. Mukunyadzi P, Ai L, Portilla D, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in salivary duct carcinoma: immunohistochemical analysis of 15 cases. *Mod Pathol* 2003;16(12):1218-23.
10. Slomiany BL, Slomiany A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma impedes *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide interference with salivary mucin synthesis through phosphatidylinositol 3-kinase/erk pathway. *J Physiol Pharmacol* 2003;54(1):3-15.
11. Begum NM, Nakashiro K, Kawamata H, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the growth inhibitory effect of its synthetic ligands in human salivary gland cancer cell lines. *Int J Oncol* 2002;20(3):599-605.

Déclaration d'effets indésirables : modules éducatifs

Santé Canada a développé 2 nouveaux modules éducatifs portant sur la déclaration des effets indésirables (EI) de produits de santé commercialisés (produits pharmaceutiques, produits biologiques [p. ex., dérivés plasmatiques ainsi que les vaccins thérapeutiques et diagnostiques], produits de santé naturels et produits radiopharmaceutiques). En plus du module existant à l'intention des naturopathes, des modules qui s'adressent à d'autres professionnels de la santé et aux consommateurs sont maintenant disponibles sur le site web MedEffet Canada (www.santecanada.gc.ca/medeffet).

Le module en ligne *Signalement des effets indésirables (d'un médicament) par le professionnel de la santé* offre un outil interactif qui aide les professionnels de la santé à déclarer à Santé Canada des effets indésirables soupçonnés. Le module en ligne qui s'adresse aux consommateurs, *Signalement des effets secondaires causés par vos médicaments : ce que vous devez savoir*, comporte un guide et offre des outils d'apprentissage détaillés afin d'aider les consommateurs et les patients à déclarer les effets secondaires, que ce soit à leur professionnel de la santé ou à Santé Canada.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

MedEffet Canada

MedEffet Canada est un centre de documentation développé par Santé Canada où les Canadiens peuvent obtenir de l'information concernant l'innocuité des produits de santé et déclarer des effets indésirables.

Le site web MedEffet Canada (www.santecanada.gc.ca/medeffet) offre aux professionnels de la santé et au grand public un accès centralisé aux éléments suivants :

- information récente concernant l'innocuité des produits de santé (p. ex., communications aux professionnels de la santé et au public, mises en garde, avis et retraits)
- abonnement à l'avis électronique MedEffet
- *Bulletin canadien des effets indésirables*
- base de données des effets indésirables contenant de l'information sur des effets indésirables soupçonnés aux produits de santé commercialisés au Canada et déclarés à Santé Canada
- formulaires de notification des effets indésirables et lignes directrices
- centre d'apprentissage avec modules éducatifs portant sur la déclaration des effets indésirables
- autres renseignements pertinents au sujet de la surveillance postcommercialisation des effets indésirables

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

Noréthindrone (Micronor) : lien soupçonné avec une diminution de la production de lait maternel

Au Canada, la noréthindrone (Micronor), un contraceptif oral à base de progestatif seul, est commercialisée depuis 1972. Depuis la date de la mise en marché jusqu'au 20 avril 2007, Santé Canada a reçu 13 déclarations canadiennes de diminution de la lactation puerpérale (production de lait maternel) soupçonnée d'être associée à l'utilisation de la noréthindrone. Dans certaines déclarations, on a signalé que les nouveau-nés avaient perdu du poids ou n'en prenaient pas. Les cas concernaient des mères, en période postnatale, âgées de 22 à 35 ans (médiane de 30 ans). L'âge n'était pas indiqué dans 2 cas. La thérapie à la noréthindrone a été débutée plus de 6 semaines après l'accouchement dans 9 cas et moins de 6 semaines après l'accouchement dans 3 cas. Cette information n'a pas été fournie dans 1 cas. Le delai d'apparition de la réaction a été signalé dans 9 des cas et variait de 3 à 16 jours après le début de la thérapie à la noréthindrone. Lorsqu'on a mis fin à la thérapie, 10 femmes ont vu leur production de lait augmenter et 3 d'entre elles avaient utilisé des produits de santé pour améliorer la lactation (dompéridone, fenugrec et chardon béni).

Comment déclarer un effet indésirable?

Il y a de multiples façons de déclarer un effet indésirable (EI) à Santé Canada. Pour déclarer un EI, consulter www.santecanada.gc.ca/medeffet

- remplir et soumettre votre déclaration **en ligne** ou
- télécharger et imprimer une copie papier du formulaire de déclaration* et l'envoyer
  - par **télécopieur sans frais** 866 678-6789
    (les télécopies sont dirigées automatiquement vers le bureau régional de surveillance des EI approprié)
  - par **la poste** : à l'un des bureaux régionaux de surveillance des EI (on trouvera les adresses au verso du formulaire de déclaration d'EI ou à www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/centres/index_f.html)

Vous pouvez aussi déclarer un EI en composant le **numéro sans frais** 866 234-2345
(les appels sont acheminés automatiquement au bureau régional de surveillance des EI approprié).

Fabricants, veuillez signaler les EI aux numéros du bureau national de surveillance des EI :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Direction des produits de santé commercialisés
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9
Tél. : 613 957-0337
Téléc. : 613 957-0335

En déclarant un EI présumé, vous contribuez à la collecte continue de données concernant l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés.

*Le formulaire de déclaration des effets indésirables est aussi disponible dans le *CPS* (*Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*).

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés par Santé Canada du 15 février jusqu'au 14 mai 2007

(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/index_f.html)

Date	Produit	Sujet
11 mai	Depakene & ratio-Valproic	Rappel de deux médicaments à base d'acide valproïque. Depakene 500 mg et ratio-Valproic 500 mg
3 mai	Urat Madu	Alerte concernant les produits de l'étranger
24 avril	FiberChoice plus Multivitamins	Alerte concernant les produits de l'étranger
19 et 16 avril	Aranesp et Eprex	Renseignements d'innocuité et nouveaux renseignements thérapeutiques concernant les agents stimulant l'érythropoïèse — Amgen Canada et Janssen-Ortho, Inc.
18 avril	Actos	Association entre le traitement à long terme et les fractures chez les femmes — Eli Lilly Canada Inc.
18 avril	Somnifère à base d'herbes	Avis de ne pas utiliser un supplément à base d'herbes pouvant créer une accoutumance
16 avril	Défibrillateurs	Information urgente sur des dispositifs médicaux — Sous-ensemble de défibrillateurs cardioverteurs implantables et défibrillateurs cardio-resynchroniseurs — Boston Scientific
13 avril	Lexscl Fat Rapid Loss	Alerte concernant les produits de l'étranger
13 avril	V MAX, Rhino Max (Rhino V Max)	Alerte concernant les produits de l'étranger
13 avril	Lanmei Keli Ji	Alerte concernant les produits de l'étranger
13 avril	Produits amaigrissants	*Votre santé et vous* : Utilisation sécuritaire de produits de santé amaigrissants
10 avril	Iressa	Renseignements d'innocuité concernant l'utilisation chez des patients atteints de cancer épidermoïde de la tête et du cou — AstraZeneca Canada Inc.
4 avril	Hydratant oral Salivart	Certains lots contaminés par des moisissures ou de la levure
31 mars	Permax	Permax pour le traitement du Parkinson et des problèmes touchant les valvules cardiaques
30 mars	Zelnorm	Suspension volontaire des ventes en raison d'effets indésirables cardiovasculaires ischémiques — Novartis Pharma Canada inc.
29 mars	Vigorect Oral Gel Shooter	Avis de ne pas utiliser un produit non autorisé
27 mars	Trasylol	Réactions d'hypersensibilité et cas de dysfonctionnement rénal — Bayer Inc.
27 mars	Tamiflu	Modification de l'étiquetage canadien
24 mars	XOX For Men	Avis de ne pas utiliser un produit de santé naturel non autorisé
16 mars	Dispositifs de contention	Renseignements d'innocuité concernant les dispositifs de contention de la taille ou du torse
14 mars	MIAOZI gélules pour perdre du poids	Avis de ne pas utiliser un produit non autorisé
13 et 9 mars	Agents contenant du gadolinium	Fibrose néphrogénique systémique ou dermopathie néphrogénique fibrosante
12 et 7 mars	Omniscan	Fibrose néphrogénique systémique ou dermopathie néphrogénique fibrosante — GE Healthcare Canada
12 mars	ReNu MultiPlus	Mise en garde de ne pas utiliser certains lots de solution pour les lentilles de contact
9 mars	Exjade	Insuffisance rénale aiguë et cas de cytopénies — Novartis Pharma Canada inc.
8 et 7 mars	Dispositifs médicaux	Renseignements concernant des événements imprévisibles causés par la date de changement à l'heure avancée
5 mars	Contentions de taille	Renseignements d'innocuité concernant les contentions de taille de type rotatoire Pinel — Pinel Medical Inc.
28 fév	EMPowerPlus	Rapports d'effets indésirables chez des patients souffrant de troubles mentaux graves
28 et 23 fév	Rosiglitazone	Renseignements d'innocuité concernant les produits contenant de la rosiglitazone: Avandia, Avandamet et Avandaryl — GlaxoSmithKline Inc.
27 fév	Test de grossesse intelligent Confirm Clearly	Association du test et des recharges avec de faux positifs — Durex Canada, Division de SSL Canada Inc.
23 fév	Sleepees	Avis de ne pas utiliser un somnifère à base d'herbes pouvant créer une accoutumance
21 fév	Baraclude	Renseignements concernant le traitement des patients infectés par le VIH et le VHB — Bristol-Myers Squibb Canada
16 fév	Défibrillateurs externes	Informations de sécurité et mesures correctives — Défibrillateurs externes automatiques de la série Lifeline — Defibtech, LLC

Inscrivez-vous à la liste ***MedEffet*** de Santé Canada pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé. ***Rendez-vous*** à ***www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/subscribe-abonnement/index_f.html***

La déclaration d'effets indésirables

L'information tirée de la déclaration des effets indésirables peut contribuer à :

- identifier des effets indésirables rares ou graves et non observés auparavant
- modifier les renseignements sur l'innocuité d'un produit ou appliquer d'autres mesures réglementaires
- enrichir les données internationales sur les avantages, les risques et l'efficacité des produits de santé
- augmenter les connaissances sur l'innocuité des produits de santé, ce qui bénéficie à tous les Canadiens

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789

Équipe de rédaction
Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Gilbert Roy, BPharm
Michel Trottier, BScPhm, RPEBC, RPh
Jared Cousins, BSP

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, bureaux régionaux de surveillance des EI et personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2007. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-17-3F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.